

## 内服薬の消化管内旅行

内服薬は服用後どのような過程で吸収されるまでを過ごすのかを空想的に追ってみました。

### 1) 消化管内旅行の全行程

右図は消化管のみを強調した人体になります。まるで環形動物のミミズのような形状で消化管は体の外側にある器官だというのが分かります。ここでは胃溶性の比較的大きめのA錠(主成分a、長径16mm、短径8mmの楕円型のフィルムコート錠、分配係数 $\log P = -0.6$ )を服用することにします。

#### ①口

口の大きさは横幅4~5cm、縦幅1.4cm位でしょうか。A錠の大きさに比べ十分な大きさで容易に口中に放りこめ、水と共に飲みます。

#### ②咽喉

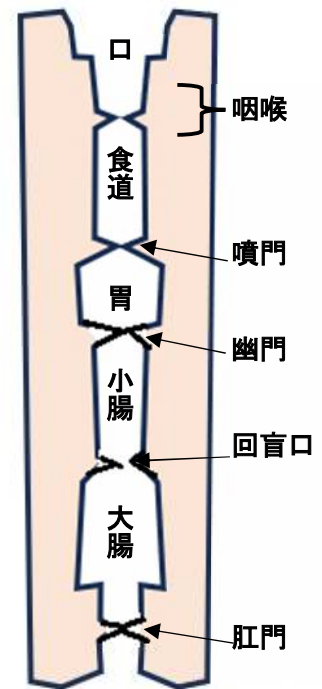
この部分は気道と消化管が交差する場所になります。普段は気道が開いており呼吸による空気の入れ換えが絶えず行われていますが、飲食をする際には気道部分が閉じて食道の入り口が開くようになります。この微妙なバランスの違いで誤嚥が起きてしまいます。多数の錠剤を一度に飲むと内径2cm程度の食道へうまく入るか心配になる部位でもあります。

#### ③食道

食道自体の直径は2~3cmですが内径は2cm程度になります。長さは約25cmで蠕動運動や重力によって液体は数秒、固形物は数十秒で通過します。食道は消化液を分泌せず飲食物を胃へ送るための通路になります。A錠も食道の内径より小さいので特に食道を圧迫することなく蠕動運動と重力に従って胃との境界部位の噴門部へと運ばれ行くでしょう。

#### ④胃

食道と胃の境界部には噴門があり普段は胃液の逆流を防ぐために閉じていますが食道からの蠕動運動の刺激により開き、A錠も難なく胃へ移動します。アカラシアという疾患がありますがこれは食道下部にある括約筋の機能不全で噴門が開かず飲食物や薬が食道に溜まってしまいがちになる病気で誤嚥性肺炎の原因にもなります。逆に噴門部が開いた状態になると胃酸が逆流して胃食道逆流症や炎症を伴うと逆流性食道炎と呼ばれる病気になります。さて胃に入った飲食物は塩酸と蛋白質分解酵素ペプシンに遭遇し、さらに胃の激しい蠕動運動の作用によってかき混ぜられ粥状のドロドロ状態になっていきます。A錠も塩酸や蠕動運動によってバラバラに崩壊し分散し中に含まれていた主成分aは水に極めて溶けやすいため胃内にある溶液に溶解していきます。胃の中でA錠は本来の形では無くなりその姿が消えてしまうのです。一般論ですがこの崩壊・分散過程が早い剤形順に並べると液剤>細粒剤・顆粒剤>カプセル剤・錠剤になります。もちろん腸溶性製剤はここで崩壊することはありません。ドロドロになった食物は胃の蠕動運動により胃の出口である幽門部へと運ばれて行きます。しかし粥状になり切れなかった食物は幽門を通り抜けられず胃体部へと戻されさらにバラバラにされていきます。胃の出口である幽門の直径は10mm程度とされ、蠕動運動ごとに十二指腸へ送り込まれる量は数mL程度とされて



います。食物にとってはかなり粥状にドロドロ状態にならないと通過できない門になりますが、液体は容易に通過が可能です。つまり水分に溶解した成分 a は早く幽門を通過し十二指腸(前図小腸の上部分)へ入っていきます。ちなみに一般的な食物の胃内滞留時間は約 2 時間ですが成分 a の T<sub>max</sub> は 1 時間なので服用 1 時間以内には胃を通過しきっていると思われます。

## ⑤小腸

十二指腸では膵臓からの膵アミラーゼやタンパク質分解酵素やリパーゼ、肝臓からの胆汁酸などが混じりあい、さらに小腸にはグルコシダーゼがあり粥状になった食物は消化されて栄養分が吸収されます。

我が成分 a は水溶性が高いため小腸の脂質二重膜からは直接吸収されずに何らかのトランスポーターか小腸細胞間の隙間から吸収されていくのかもしれませんが、その詳細は不明です。ただバイオアベラビリティーは 100%と吸収率は高いので、わが成分 a は小腸で姿を消してしまいます。しかし成分 a と共に錠剤 A を作り上げていた添加物たち(フィルムコート成分や色素等)はどうなったのでしょうか? 胃の中でバラバラに別れてしまった彼らの運命はいかに?

## 2) バラバラになった仲間たちの行方

今回 A 錠のモデルとした薬剤の成分 a は **500mg** でした。そしてその添付文書によると 9 種類の添加物が含まれており A 錠自体の重量は **554mg** となっていましたから添加物の総重量は **54mg** でかなり少ないと解釈できます。しかし 9 種類の添加物は胃内で別れた後はどうなったのでしょうか? 胃酸で分解された物があつたとしても残渣などは成分 a と同様に血中へ移行したのでしょうか? 吸収されたとすれば微量でも起こりうる今後のアレルギー性の副作用の発症が気になるところです。それとも吸収されずにそのまま糞便中へと移行したのでしょうか? とりあえずそれらの添加物を以下に示します。

**クロスカルメロース Na** : 崩壊剤。セルロース誘導体。高分子。水で懸濁化⇒吸収されない。

**マクロゴール 6000E、マクロゴール 4000** : 光沢化剤等。ポリエチレングリコール。高分子⇒吸収されない?

**軽質無水ケイ酸** : 流動化剤等。シリカゲル。水に不溶性⇒多分吸収されない。

**ステアリン酸マグネシウム** : 潤滑剤。水に不溶性。解離してそれぞれ吸収される可能性あるが安全。

**ポリビニルアルコール** : 結合剤等。可溶性だが高分子化合物⇒ほとんど吸収されないとされる。

**酸化チタン** : 着色料。不溶性⇒吸収されない? 胃酸で解離? 動物経口試験による毒性はない。

**タルク** : 潤滑剤。水酸化 Mg とケイ酸から成る鉱物⇒吸収されない? 胃酸でどうなるか?

**黄色三二酸化鉄** : 着色剤。酸化第二鉄⇒吸収は不明? 本質鉄なので吸収されても安全。

添加物は毒性試験等の安全性のデータはありますが、消化管吸収に関するデータは乏しいようです。強酸性の胃内の塩酸との反応でどうなるかで運命が決まると思われます。恐らく A 錠に含まれる多くの添加物たちは糞便に混じって排泄され、たとえ吸収されても体に安全な分解物だと思われました。

## 3) ゴーストピル

少し話題が逸れるかもしれませんが、錠剤の中身だけ溶出して薬の殻だけが糞便中に出てくる製品があります。これらの薬剤をゴーストピルと呼んでいます。有名な薬としてはデパケン R などの徐放性製剤があります。殻なので軽くなるのか糞便の表面近くに現れるのでビックリされる患者さんもおられるのは皆さんも経験があるのではないのでしょうか? 徐放性を確保するために不溶性の物質を利用して製剤化したためとされています。デパケン R 錠 200mg の場合、本体成分は **200mg** ですが総量は **520mg** で差し引いた添加物量は 15 成分で **320mg** となり前述した A 錠と比べると添加物が主成分の **1.6 倍量** となり、徐放性製剤にするために多くの添加物を使っていることが分かります。またアダラート<sup>®</sup>CR 錠ではゴーストピル現象がないのにあるジェネリック薬では不溶性のエチルセルロースを添加物に使っているためゴーストピルが出現する場合があります。しかし最近のジェネリックメーカーさんの不祥事から本当にゴーストピルと思ってよいのか疑いをもってしまいます。(終わり)